AUS DER KGL. MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU MARBURG
(DIREKTOR: GEH. RAT PROF. DR. MATTHES)

ÜBER DAS VERHALTEN DES KOMPLEMENTES BEI DER PANKREATINVERGIFTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MARBURG

VORGELEGT VON

MARTIN WETZEL
AUS KLEINRISCHOW, PROVINZ POMMERN

MARBURG
1914

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 77. Bd. 1. u. 2. Heft)

AUS DER KGL. MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK ZU MARBURG
(DIREKTOR: GEH. RAT PROF. DR. MATTHES)

ÜBER DAS VERHALTEN DES KOMPLEMENTES BEI DER PANKREATINVERGIFTUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MARBURG

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT VON

MARTIN WETZEL
AUS KLEINRISCHOW, PROVINZ POMMERN

MARBURG
1914

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 77. Bd. 1. u. 2. Heft)

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 14. Mai 1914.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. MATTHES.

MEINEN ELTERN.

Die Untersuchungen, über welche wir zu berichten haben, bringen eine Ergänzung zu bereits publizierten Experimenten von Kirchheim (1), deren Resultat der Nachweis einer weitgehenden formalen Übereinstimmung zwischen den Symptomen der Anaphylaxie und der Pankreatinvergiftung darstellt. Als wirksamen Bestandteil des Pankreatins hatte Kirchheim hierbei das Trypsin nachgewiesen, während sich die Eiweißkörper und die präformierten Eiweißspaltprodukte des Präparates, an deren Mitwirkung man ja denken könnte, als indifferent herausstellten. Bei der Mitteilung der Versuchsresultate, an welchen die Übereinstimmung gezeigt wurde, war bereits über Komplementabnahme im Serum des mit Pankreatin vergifteten Meerschweinchens berichtet. Dieser Befund schien uns die Möglichkeit zu geben, zu der Frage der Bewertung des Komplements für die Anaphylaxie neues Tatsachenmaterial zu liefern, und zwar auf Grund folgender Überlegung:

Die Wichtigkeit des Komplements für den anaphylaktischen Vorgang ist bekanntlich bisher recht verschieden aufgefaßt worden. Es stehen sich im wesentlichen heute die Ansichten von Friedberger (2) und Dörr (3) gegenüber. Friedberger nimmt an, daß dem Komplement eine fundamentale Bedeutung für den Ablauf der Eiweiß-Antieiweißreaktion zukommt, als welche die Anaphylaxie zu zu betrachten ist. Die Reaktion ist von der Beteiligung des Komplements abhängig. Das Ergebnis der Komplementwirkung ist die Bildung des anaphylaktischen Giftes aus dem Antigen durch einen fermentativen Abbau, eine parenterale Verdauung unter Mitwirkung des Ambozeptors. Im Gegensatz hierzu ist Dörr geneigt, dem Komplementverbrauch bei der Anaphylaxie lediglich eine nebensächliche Rolle zuzuschreiben. Er bewertet ihn etwa wie die übrigen Veränderungen des Blutes, die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit und die Leukopenie. Es ist nun von Friedberger selbst gelegentlich

darauf hingewiesen, daß, abgesehen von Eiweißtpaltprodukten, auch Injektion tryptischer Präparate beim Tier Vergiftungsbilder hervorruft, welche dem anaphylaktischen Shock gleichen, und er zieht daraus den Schluß, daß wohl die Giftbildung spezifisch sei, nicht aber das fertige Gift. Würde es nun gelingen, die Analogie zwischen der Pankreatin- und der anaphylaktischen Vergiftung auch auf das Verhalten des Komplements auszudehnen, so wäre die Ansicht Friedbergers über die Bedeutung des Komplements wohl einer Korrektur bedürftig. Es würde damit die Berechtigung, aus dem Verhalten des Komplements auf seine Beteiligung an dem spezifischen Prozeß der Giftbildung zu schließen, fortfallen. Man müßte vielmehr sich der Ansicht Dörrs anschließen, welcher im Komplementschwund lediglich eine Folgeerscheinung der unspezifischen Giftwirung sieht.

Der Weg für unsere Untersuchungen war damit vorgezeichnet. Wir hatten die Resultate, welche Friedberger bei der Anaphylaxie gewonnen hatte, für die Pankreatinvergiftung nachzuprüfen. Die Ergebnisse Friedbergers sind, soweit diese Nachprüfung durchgeführt wurde, folgende: Friedberger und Hartoch (4) stellten bei aktiv und passiv anaphylaktischen Meerschweinchen im Anschluß an die Reinjektion regelmäßig einen partiellen Komplementschwund fest, welcher ohne deutlich sichtbare Abhängigkeit von der Dosis der Reinjektion und der Zeit der Blutentnahme danach war. Auch die Stärke der Krankheitserscheinungen war für die Größe des Komplementschwundes nicht maßgebend. Wie in vivo, nahm auch in vitro die Komplementabnahme im Laufe der Zeit nicht mehr zu. Die Rolle des Komplements bei der Anaphylatoxinbildung in vitro zeigt Friedberger auf folgende Weise: »Präzipitate, die durch die Einwirkung von Hammelserum als Antigen auf homologes, präzipitierendes Kaninchenserum dargestellt waren, wurden nach mehrmaligem Waschen mit Meerschweinchenkomplement versetzt und 18 bis 24 Stunden damit im Kontakt gelassen. Dann wurde der Niederschlag abzentrifugiert, und es war nun das artgleiche, vom Präzipitat befreite Meerschweinchenserum für Tiere der eigenen Spezies so toxisch geworden, daß die Tiere akut der intravenösen Injektion des Serums erlagen. Bei Verwendung größerer Mengen der beteiligten Komponenten gelang es, schon in einer Viertelstunde eine tödliche Menge Gift zu extrahieren. Wurde das Präzipitat mit Kochsalzlösung oder inaktiviertem normalen Meerschweinchenserum versetzt, so wurde kein akut wirkendes Gift gebildet.«

Bevor wir auf die Versuchsergebnisse im einzelnen eingehen, sei folgendes über die Technik mitgeteilt.

Es wurde zu allen Versuchen ein Pankreatinpräparat aus Rinderpankreas verwendet, welches wir in genügender Menge selber hergestellt hatten. Bei der Bereitung gingen wir so vor, daß wir Rinderpankreas möglichst frisch durch eine Hackmaschine trieben und mit reichlich Toluol schüttelten. Dann wurde der Drüsenbrei, mit Toluol überschichtet, bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen, wobei sich im Laufe von Tagen oder Wochen ein flüssiges, klares, durch Blutfarbstoff rot gefärbtes Autolysat bildete. Dieses wurde zunächst auf 40%igen Alkohol gebracht, der hierbei sich bildende Niederschlag abfiltriert und verworfen, weil er wenig fermenthaltig ist. Im Filtrat wurde dann durch neuen Zusatz von Alkohol bis zu 75% eine zweite Füllung vorgenommen, welche das Pankreatin lieferte. Die Füllung wurde einer wiederholten Extraktion mit Alkohol und Äther unterworfen und dann getrocknet und gepulvert. Man erhält ein schwach gelbliches Pulver von hoher fermentativer Wirksamkeit. Das Präparat wurde in einem Glasgefäß mit eingeschliffenem Stopfen aufbewahrt. Zur Vermeidung von bakterieller Verunreinigung wurden einige Tropfen Chloroform zugesetzt. Zu den Versuchen wurde das Pankreatin in steriler Ringerlösung gelöst.

Die Technik der Tierversuche, deren Resultate zuerst mitgeteilt werden sollen, gestaltete sich weiter folgendermaßen. Die Pankreatinlösung wurde Meerschweinchen, welche durchweg als Versuchstiere benutzt wurden, intraperitoneal oder intravenös nach der Friedbergerschen Technik injiziert. Unmittelbar vor der Injektion wurde eine Blutentnahme aus der freipräparierten Jugularis externa gemacht. Das Blut wurde in einem sterilen Glas aufgefangen, sofort in den Eisschrank gebracht und dort einige Stunden gelassen. Das Serum setzte sich entweder spontan ab oder wurde durch Zentrifugieren gewonnen. Inzwischen wurde die Pankreatininjektion vorgenommen und danach nach wechselnder Zeit die zweite Blutentnahme gemacht. Mit dem gewonnenen Blut wurde ebenso verfahren, wie mit dem ersten. Zu der zweiten Entnahme mußten wir die Tiere regelmäßig töten, um genügend Blut aus dem Herzen zu bekommen. Aus den peripheren Gefäßen gelang dies bei deutlich ausgesprochener Pankreatinvergiftung nicht, sie waren bei der erheblichen Splanchnikushyperämie sehr wenig gefüllt. Selbst aus dem Herzen war es schwierig, die nötige Menge Serum zu gewinnen. Die Komplementtitration wurde stets an demselben Tage durchgeführt, und zwar an den beiden sich kontrollierenden Blutproben zu gleicher Zeit. Wir benutzten als hämolytisches System ein inaktives Kaninchen-Hammelblutserum vom Titre 0,003. Um mit möglichst wenig Komple-

ment auszukommen, nahmen wir nach dem Vorgehen von Friedberger und Hartoch Ambozeptor im Überschuß, indem wir das Ambozeptorserum nur bis 1 : 100 verdünnten. Die Hammelblutkörperchen wurden zu jedem Versuch frisch entnommen, dreimal mit steriler Ringerlösung gewaschen und in 5 %iger Aufschwemmung gebraucht. Im übrigen folgten wir bei der Austitrierung des Kompliments den vorgeschriebenen, bekannten Regeln. Es wurden also zu gleichen Mengen der Ampozeptorverdünnung und der Blutkörperchenaufschwemmung fallende Mengen Meerschweinchenserum gesetzt, welches im Verhältnis 1 : 10 bzw. zur Abmessung kleinerer Mengen 1 : 100 mit Ringerlösung verdünnt war. Zum Schluß wurde in den einzelnen Röhrchen der Versuchsserien die Flüssigkeit mit Ringerlösung auf ein konstantes Volumen gebracht. Die Resultate wurden abgelesen, nachdem die beiden Parallelversuche — Serum vor und nach der Injektion von Pankreatinlösung — 2 Stunden im Brutschrank bei 37° verweilt hatten. Bsi jedem Versuch wurden die nötigen Kontrollen angesetzt, also: Ambozeptor + Blutkörperchen, Komplement + Blutkörperchen, Ringerlösung + Blutkörperchen. Komplette Hämolyse bezeichneten wir mit +, inkomplette je nach ihrem Grade mit ± oder ∓, Fehlen der Hämolyse mit —. Aus der Differenz der Serummengen, welche bei zwei Vergleichsversuchen zu dem gleichen hämolytischen Effekt nötig sind, ergibt sich ohne weiteres die Änderung des Komplementgehaltes.

Im einzelnen sollen die Ergebnisse unserer Tierversuche zunächst in tabellarischer Übersicht dargestellt werden. Den Tabellen sollen, soweit dies nötig ist, einige kurze Erläuterungen folgen.

Tabelle 1.

Verhalten des Komplementes nach intravenöser Pankreatininjektion. Reihe a Komplementtitre vor dem Versuch, Reihe b nach dem Versuch.

Komplementmenge		0,15	0,125	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,0075	0,005
Versuch 1	a						+	±	±	∓	—
	b			+	±	±	∓	—			
Versuch 2	a							+	±	∓	—
	b					+	±	∓	—		
Versuch 3	a					+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	±	∓	—				
Versuch 4	a					+	±	±	∓	—	
	b	+ (—)	±	±	∓	—					
Versuch 5	a						+	±	∓	—	
	b			+	±	±	∓	—			

Versuch 1.

Meerschweinchen, 485 g Gewicht. Injektion von 1 ccm 10%iger Pankreatinlösung intravenös. Typischer, schwerer Shock, der allmählich zurückgeht. Das Tier wird bei beginnender Erholung, 47 Minuten nach der Injektion, getötet. Temperatur unmittelbar vor der Injektion 38,3°, 15 Minuten nach der Injektion 35,8°, nach 25 Minuten 35°, nach 47 Minuten 35,5°.

Versuch 2.

Meerschweinchen, 600 g Gewicht. 2 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, sofort schwerer Shock, Exitus nach 5 Minuten, typischer autoptischer Befund.

Versuch 3.

Meerschweinchen, 430 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, starker Shock, langsame Erholung, nach 35 Minuten getötet.

Versuch 4.

Meerschweinchen, 690 g Gewicht. 2 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, stirbt nach 24 Minuten. Typischer autoptischer Befund.

Versuch 5.

Meerschweinchen, 545 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, sofort schwerer Shock, nach 5 Minuten Exitus.

Tabelle 2.

Verhalten des Komplementes nach intraperitonealer Pankreatininjektion. Reihe a und b wie bei Tabelle 1.

Komplementmenge		0,15	0,125	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a					+	±	±	∓	−	
	b	+	±	±	∓	−					
Versuch 2	a								+	±	∓
	b						+	±	∓	−	
Versuch 3	a					+	±	±	∓	−	
	b	+	±	±	±	∓	−				
Versuch 4	a						+	±	±	∓	−
	b	+	±	±	±	∓	−				
Versuch 5	a							+	±	±	−
	b						+	±	∓	−	

Versuch 1.

Meerschweinchen, 350 g Gewicht. 3 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,0°, nach 35 Minuten 32,5°, große Mattigkeit, Stupor, wird getötet.

Versuch 2.

Meerschweinchen, 330 g Gewicht. 4 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 39,6°, Kollaps bis 33,6° nach 3 Stunden mit fortschreitender Mattigkeit und Stupor. Dann beginnende Erholung und Temperaturanstieg. Getötet nach 3 Stunden 35 Minuten.

Versuch 3.

Meerschweinchen, 450 g Gewicht. 3 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,8°, langsamer Kollaps bis 35,0° nach 1 Stunde 20 Minuten, von da ab Erholung und Temperaturanstieg, getötet nach 1 Stunde 55 Minuten.

Versuch 4.

Meerschweinchen, 380 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,8°, nach 30 Minuten getötet bei einer Kollapstemperatur von 34,5°.

Versuch 5.]

Meerschweinchen, 390 g Gewicht. 4 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 39,1°, kollabiert in 3 Stunden 35 Minuten bis 30,5°, große Mattigkeit, Stupor, wird nach 3 Stunden 35 Minuten getötet.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß bei intraperitonealer und intravenöser Pankreatinvergiftung regelmäßig ein partieller Komplementschwund eintritt. Es besteht also eine Übereinstimmung mit dem von Friedberger und Hartoch festgestellten Verhalten des Komplements im anaphylaktischen Shock. Man kann aus den angeführten Beispielen bereits ersehen, daß die Schwere des Vergiftungsbildes und die Zeit der Blutentnahme keinen wesentlichen Einfluß auf die Größe der Komplementabnahme ausüben. Insbesondere ist nicht festzustellen, daß der Komplementschwund im Tier mit der Zeit fortschreitet. So zeigt Tabelle 1, Tier 1, welches nach 47 Minuten getötet wird, denselben Komplementschwund wie Tier 5, welches nach 5 Minuten stirbt. Am bedeutendsten ist der Komplementschwund bei den Tieren 3 und 4, bei welchen die Blutentnahme nach 35 bzw. nach 24 Minuten erfolgt, also erheblich früher, als bei Tier 1.

In Tabelle 2 tritt die Unabhängigkeit des partiellen Komplementschwunds von der Dauer der Vergiftung noch deutlicher hervor. Die beiden Tiere, welche am längsten am Leben bleiben, zeigen gerade die geringste Abnahme des Komplements. Auch die Schwere der Vergiftung scheint bereits nach Tabelle 2 keinen ausschlaggebenden Einfluß auszuüben, Tier 3 kollabiert nur bis 35,0° nach 1 Stunde 10 Minuten und beginnt dann bereits, sich zu erholen, hat

aber eine sehr viel größere Komplementabnahme als Tier 2 und 5, die beide noch nach 3 Stunden 35 Minuten bis 30,5° bzw. 33,7° heruntergegangen sind.

Um indessen die beiden Fragen, wie weit die Zeit und die Dosierung der Vergiftung die Größe der Komplementabnahme beeinflussen, exakter zu beantworten, haben wir Versuchsserien angestellt, in denen einmal bei gleichbleibender Zeit die injizierte Pankreatinmenge gewechselt wurde und umgekehrt bei gleichbleibender Pankreatinmenge die Zeit der Blutentnahme. In beiden Serien wurden möglichst gleichschwere Tiere verwandt.

Tabelle 3.

Verhalten des Komplementes bei intraperitonealer Injektion verschiedener Pankreatinmengen. Blutentnahme nach 2 Uhr. Reihe a und b wie bei Tab. 1.

Komplementmenge		0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a		+	±	±	∓	−		
	b	+ (—)	±	±	∓	∓	−		
Versuch 2	a			+	±	∓	−		
	b	+	±	±	∓	−			
Versuch 3	a		+	±	±	∓	−		
	b	+ (—)	±	±	∓	−			
Versuch 4	a			+	±	±	∓	−	
	b	+	±	±	±	∓	−		
Versuch 5	a		+	±	±	∓	−		
	b	+	±	∓	∓	−			

Meerschweinchen 1.

540 g Gewicht. 3 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,8°, nach 2 Stunden 33,3°, Stupor und Mattigkeit, wird getötet.

Meerschweinchen 2.

540 g Gewicht. 2,5 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,6°, nach 2 Stunden 35,5°, wird getötet.

Meerschweinchen 3.

550 g Gewicht. 2 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, keine deutlichen Erscheinungen. Anfangstemperatur 38,7°, 1 Stunde nach der Injektion 39,6°, nach 2 Stunden 39,2°, wird getötet.

Meerschweinchen 4.

550 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,5°, nach 1 Stunde 37,3°, etwas matt, nach 2 Stunden 38,7°, wird getötet.

Meerschweinchen 5.

550 g Gewicht. 1 ccm 10%ige Pankreatinlöung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,3°, nach 1 Stunde 37,7°, nach 2 Stunden 36,9°, matt, wird getötet.

Die Tabelle beweist, daß die Größe des Komplementschwundes weder von der Dosierung noch von der Schwere der Krankheitserscheinungen abhängt.

Tabelle 4.

Verhalten des Komplementes bei intravenöser Injektion gleicher Pankretinmengen. Blutentnahme nach verschiedener Zeit. Reihe a und b wie bei Tab. 1.

Komplementmenge		0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a			+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	±	∓	—		
Versuch 2	a			+	±	±	∓	—	
	b	fehlt	+(—)	±	±	∓	—		
Versuch 3	a			+	±	±	∓	—	
	b	fehlt	+(—)	±	±	∓	—		
Versuch 4	a			+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	∓	∓	—		

Meerschweinchen 1.

380 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,0°. Sofort schwere Krämpfe, nach 2 Minuten tot.

Meerschweinchen 2.

390 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,6°. Sofort schwere Krämpfe, nach 6 Minuten tot.

Meerschweinchen 3.

410 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,2°. Sofort Krämpfe, später starke Dispnoe, nach 15 Minuten getötet.

Meerschweinchen 4.

410 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,7°. Sofort Krämpfe, schwere Dispnoe, schwer krank, nach 34 Minuten getötet.

Die angeführten vier Versuche der Tabelle 4 zeigen eine beinahe vollständige Übereinstimmung der Größe der Komplementverringerung. Allerdings fehlt in Versuch 2 und 3 die Titration der Grenze der kompletten Hämolyse, es war, wie recht oft bei den schwer kollabierten Tieren, nicht möglich, die genügende Menge Blut zu erhalten. Das Verhalten der kompletten Hemmung liefert jedoch einen genügend sicheren Maßstab. Die Versuche lehren deutlich, daß die Größe des Komplementschwundes von der Dauer der Vergiftung nicht abhängt.

Fassen wir nun die Resultate der Tierversuche zusammen. Es tritt bei der Pankreatinvergiftung der Meerschweinchen regelmäßig ein partieller Komplementschwund ein, welcher von der Art der Vergiftung — akuter Shock nach intravenöser Injektion und protrahierter Kollops nach intraperitonealer — unabhängig erscheint. Die Komplementverarmung tritt außerordentlich rasch ein, wir haben sie bereits gefunden, wenn die Tiere bei intravenöser Injektion massiver Dosen fast momentan eingingen. Die Größe des Komplementschwundes ist nicht proportional der Schwere und der Dauer der Vergiftung. Es ließ sich kein Anhalt dafür gewinnen, daß im vergifteten Tier eine über längere Zeit anhaltend fortschreitende Komplementverarmung erfolgte. Es besteht also eine vollständige formale Übereinstimmung im Verhalten des Komplements bei der Anaphylaxie und bei der Pankreatinvergiftung.

Für den zweiten Teil unserer Untersuchungen, die darauf hinausgehen mußten, entsprechend dem Verhalten des Komplementes bei der Anaphylatoxinbildung in vitro auch die Wirkung von Pankreatin auf den Komplementgehalt des Serums unter den gleichen Bedingungen zu prüfen, sind wir dem Vorgehen von Friedberger nicht streng gefolgt.

Die Anaphylatoxingewinnung in vitro läuft bekanntlich darauf hinaus, eine Giftneubildung zu erweisen, die nach Friedberger an die Gegenwart von komplementhaltigem Serum geknüpft ist, während sie bei Verwendung von inaktivem ausbleibt. So einfache Verhältnisse ließen sich bei der Wirkung des Pankreatins auf Serum nicht

erwarten. Genuines Serum wirkt nämlich auf Pankreatin bzw. Trypsin in vitro hemmend und im Tierversuch entgiftend. Das inaktive Serum hat diese Fähigkeiten verloren. Gemische von aktivem bzw. inaktivem Serum mit Pankreatin unter gleichen quantitativen Bedingungen besitzen also von vornherein ganz differente Giftigkeit. Dadurch ist der Nachweis einer Giftneubildung erheblich erschwert. Wir haben deshalb für unsere Versuche das Komplementablenkungsverfahren herangezogen. Es war damit ja möglich, prinzipiell das Gleiche nachzuweisen, nämlich den Verbrauch des Komplementes im Verlauf der Reaktion. Wir gingen dabei in folgender Weise vor:

Von einer 1%igen Pankreatinlösung wurde ein Teil in dem Inaktivator bei 56° inaktiviert (Kontrolle durch Verdauungsversuch), während der andere Teil in den Eisschrank gestellt wurde. Wir ließen, um sichere Inaktivierung zu erzielen, die Lösung 24 Stunden im Inaktivator stehen. Von den beiden Lösungen wurden dann gleiche Teile mit verschiedenen Mengen frischen Meerschweinchenserums gemischt, 2 Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten und dann das hämolytische System zugesetzt. Nach einem weiteren zweistündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wurde das Resultat abgelesen. Es zeigte sich hierbei regelmäßig eine deutliche Komplementabnahme in dem mit aktivem Pankreatin behandelten Meerschweinchenserum. Inaktives Pankreatin ist vollständig wirkungslos, wie uns regelmäßige Kontrollen zeigten, die mit Ringerlösung angesetzt wurden. Um eine exakte Bestimmung der komplementablenkenden Kraft des Pankreatins zu erhalten, wurde dann unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ersten Veruchsreihe mit aktivem Pankreatin eine zweite Reihe angesetzt, bei welcher Komplement und hämolytisches System konstant gehalten wurden, während die Pankreatinlösung stufenweise verringert wurde, bis die untere Grenze der Pankreatinwirkung erreicht war, d. h. komplette Hämolyse eintrat. Um die Einzelheiten unserer Versuchsanordnung zu demonstrieren, geben wir ein typisch verlaufenes Experiment als Beispiel.

P. = Pankreatin aktiv bzw. inaktiv. 1‰. Se. = Meerschweinchenserum 10% in Ringerlösung. R. = Ringerlösung. As. = Ambozeptorserum 1% in Ringerlösung. Er. = Hammelblut-Erythrocyten 5% in Ringerlösung. In Versuch 1 bezeichnet Reihe I die mit aktivem Pankreatin, Reihe II die mit inaktivem erhaltenen Resultate. In Reihe III wurde zur Kontrolle Ringerlösung verwendet.

Versuch 1.

Röhrchen Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
P.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Se.	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1	0,075	0,05
R.	—	0,2	0,4	0,6	0,8	—	0,25	0,5
As.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Er.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Reihe I	+	+	+	±	±	—	—	—
Reihe II	+	+	+	+	+	±	±	∓
Reihe III	+	+	+	+	+	±	±	∓

Fallende Pankreatinmengen (siehe Röhrchen IV, Reihe I.

P.	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1	0,075	0,05
Se.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
R.	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	0,6	0,85	1,1
As.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Er.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	±	±	±	±	(±)	+	+	+

Kontrollen:

P. inaktiv			1,0		1,0			1,0	
P. aktiv				1,0		1,0			1,0
Se.		1,0			1,0	1,0			
R.	3,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0
As.							1,0	1,0	1,0
Er.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wir wollen uns mit der Wiedergabe dieses einen Versuches begnügen, weil das Resultat, so oft wir das Experiment mit neuem Serum wiederholten, insofern prinzipiell dasselbe blieb, als regelmäßig bei der Einwirkung von aktivem Pankreatin eine Komplementverarmung im Serum erfolgte. Allerdings schwankte die Größe der Komplementabnahme in den einzelnen Versuchen etwas.

Die Ergebnisse unserer Versuche können wir dahin zusammenfassen, daß bei Einwirkung von aktiver Pankreatinlösung auf komplementhaltiges Meerschweinchenserum in vitro regelmäßig eine Komplementabnahme eintritt, die bei Verwendung von inaktiver stets fehlt.

Die mitgeteilten Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Verhalten des Komplementes unter Einwirkung aktiven Pankreatins im Tier wie im Reagenzglase fügen sich dem früher bereits von Kirchheim erhobenen Befund einer weitgehenden formalen Übereinstimmung zwischen Pankreatin- und anaphylaktischer Vergiftung ohne

Widerspruch an. Damit wäre die erste in der Einleitung aufgeworfene Frage erledigt. Mit dem Nachweis der vollständigen Kongruenz im Verhalten des Komplements bei Anaphylaxie und Pankreatinvergiftung glauben wir, nun auch die zweite Frage beantworten zu können. Unsere Resultate sprechen ganz im Sinne von Dörr dafür, daß das Komplement in unspezifischer Weise an dem anaphylaktischen Vorgang beteiligt ist. Denn bei der durchaus unspezifischen Wirkung von Rinderpankreatin auf Meerschweinchenserum verhält es sich genau ebenso, wie bei dem spezifischen Vorgang der Anaphylaxie.

Ganz abgesehen von den erörterten Fragen dürfte die Feststellung von einigem Interesse sein, daß zwei Substanzen, die absolut nicht spezifisch aufeinander eingestellt sind, wie Rinderpankreatin und genuines Meerschweinchenserum, miteinander das Phänomen der Komplementablenkung hervorbringen.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Matthes für die gütige Überweisung des Themas und die Überlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozenten Professor Dr. Kirchheim für seine rege Anteilnahme und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Literatur.

1. Kirchheim, Untersuchungen über Trypsinvergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 74. — 2. Friedberger, Die Anaphylaxie. Fortschritte der deutschen Klinik 1911, Bd. 2. — 3. R. Dörr, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle und A. v. Wassermann. — 4. Friedberger und Hartoch, Verhalten des Komplementes bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 3.

Lebenslauf.

Ich, Martin Johannes Wetzel, ev. Konfession, Preuße, wurde am 19. Januar 1888 zu Kleinrischow, Provinz Pommern, als Sohn des Pastors und Kreisschulinspektors Gotthilf Wetzel und seiner Ehefrau Hedwig geb. Eyßner geboren. Nach Besuch der Volksschule in Möllendorf und privater Vorbereitung durch meinen Vater trat ich Ostern 1899 in das Kgl. Bismarckgymnasium zu Pyritz ein, welches ich Ostern 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Hierauf bezog ich die Universität Marburg, um Medizin zu studieren. Im August 1909 unterzog ich mich der ärztlichen Vorprüfung. Vom 1. Oktober 1909 bis zum 1. April 1910 genügte ich beim Grenadierregiment König Friedrich Wilhelm IV. (1. Pom.) Nr. II zu Stettin meiner Dienstpflicht mit der Waffe. Sommersemester 1910 studierte ich wieder in Marburg, Wintersemester 1910/11 in Göttingen, Sommersemester 1911 in Würzburg und Wintersemester 1911/12 und Sommersemester 1912 in Marburg, wo ich am 3. April 1913 das medizinische Staatsexamen bestand. Vom 4. April 1913 bis zum 31. August 1913 war ich an der medizinischen Universitätsklinik zu Marburg, vom 1. September 1913 bis 3. April 1914 am Diakonissenkrankenhaus Bethanien in Stettin als Medizinalpraktikant tätig. Am 14. Mai bestand ich das Kolloquium. Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Privatdozenten in Marburg: Bach, Benecke, Bonhoff, Bruns, Disse, Friedrich, Fries, Gasser, Gürber, Hildebrand, Hohmeier, Jahrmärker, König, Korschelt, Kraus, Kutscher, Lohmann, Matthes, Meyer, Müller, Ostmann, Richarz, Rieländer, Schenk, Schmidt, Tuczek, Zangemeister, Zinke, Zumstein. In Göttingen: Heiderich, Heubner, v. Hippel, Hirsch, Jung, Kaufmann, Lichtwitz. In Würzburg: Enderlen, Hofmeier, Hotz, Kretz, Lehmann, v. Leube, Lüdke.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.